

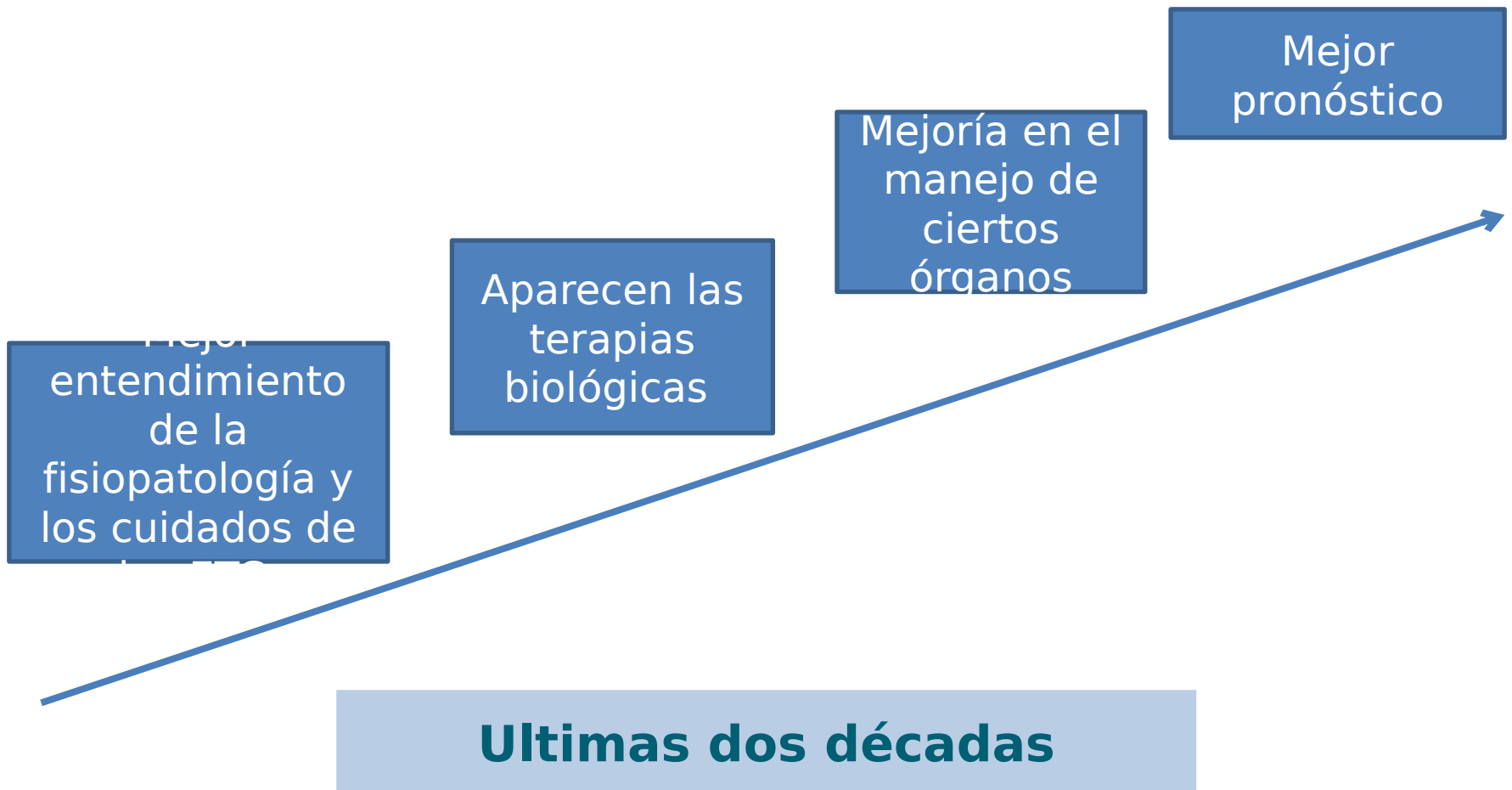


Micofenolato en el tratamiento de las EI-ETC.

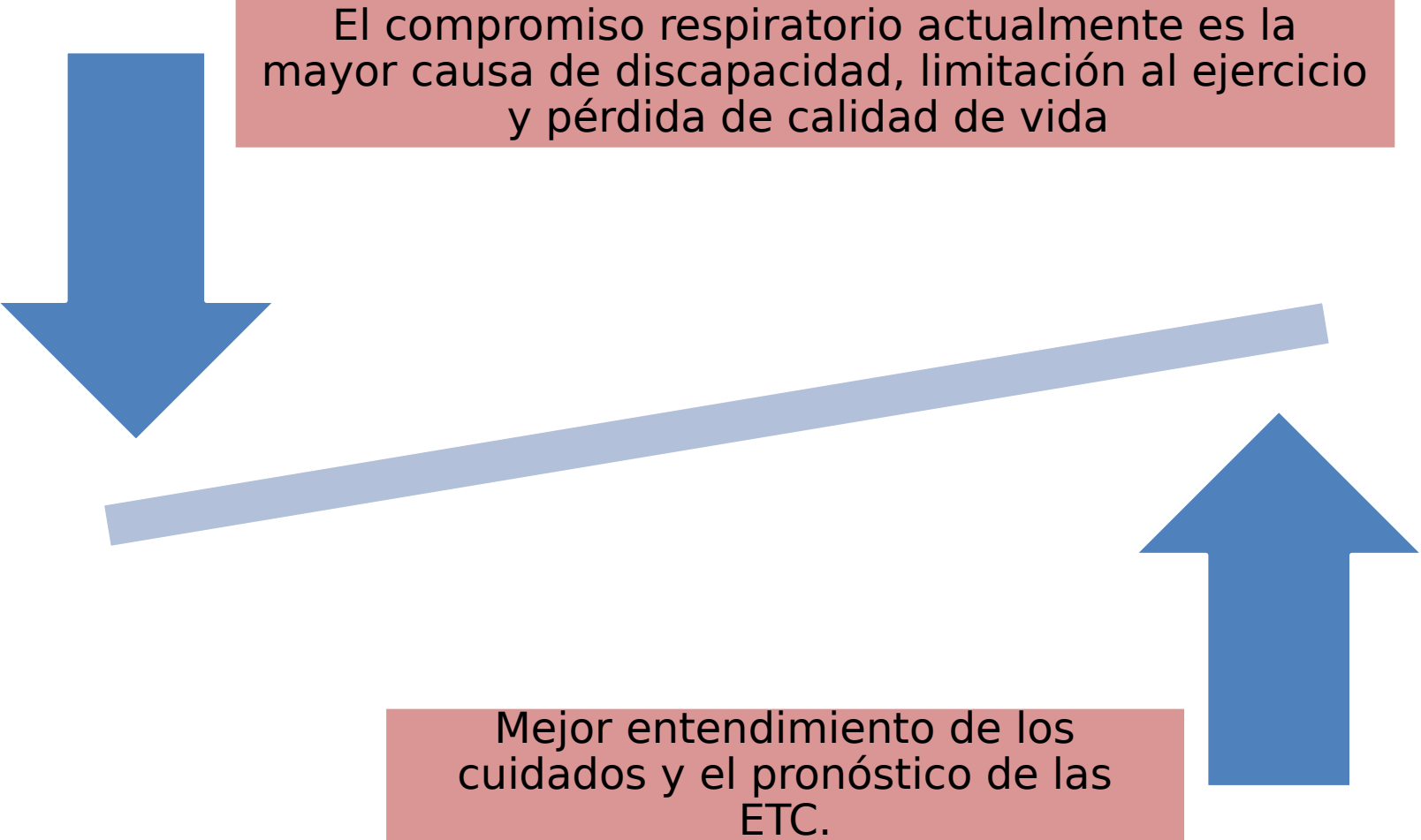
Dra.

Brenda Varela

Evolución de las ETC



Situación actual de las EI-ETC



El compromiso respiratorio actualmente es la mayor causa de discapacidad, limitación al ejercicio y pérdida de calidad de vida

Mejor entendimiento de los cuidados y el pronóstico de las ETC.

Tratamiento de la EI-ETC

Tratamiento de la inflamación
subyacente

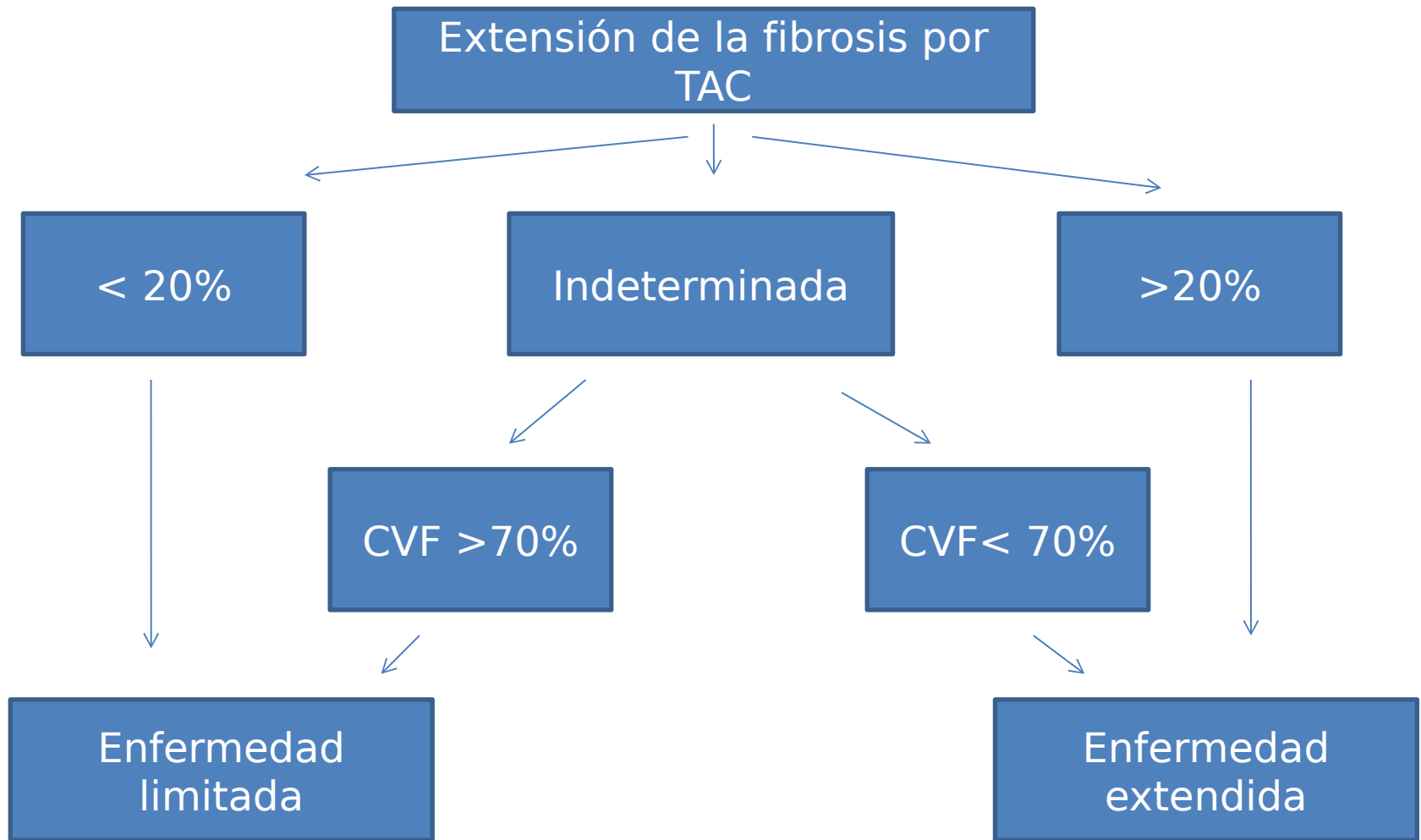


Tratamiento de la Fibrosis



Tratamiento Paliativo

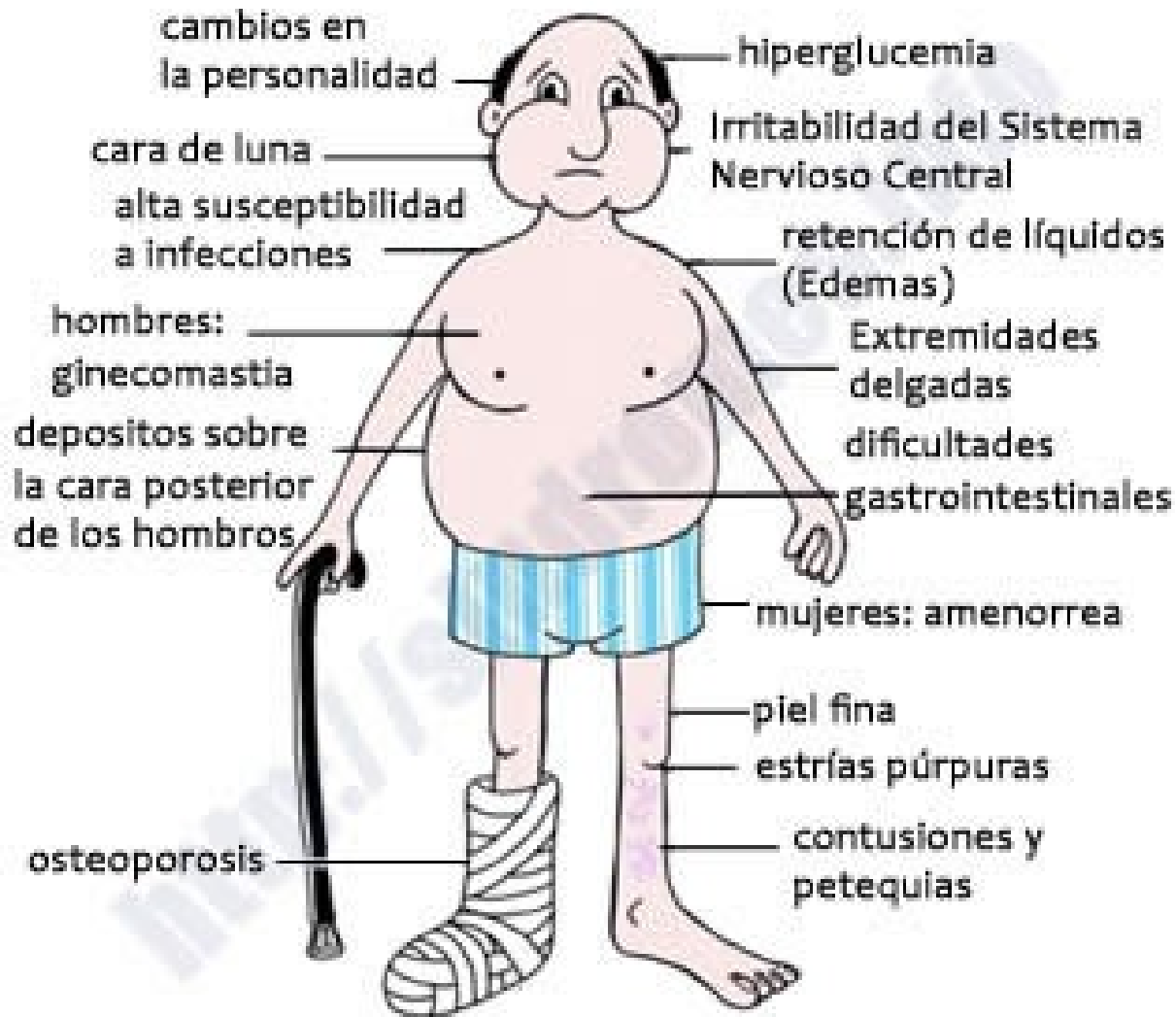
La **inmunosupresión** es la estrategia de tratamiento en la EI-ETC clínicamente significativa



Drogas Inmunosupresoras



Los Corticoides...



Recientes Inmunosupresores usados en EI-ETC



Azatioprina

Metrotexate

Rituximab

Ciclofosfamida

Micofenolato

Efectos adversos de los Inmunosupresores

Table 2
Adverse drug reactions (ADR) associated with immunosuppressant agent administration

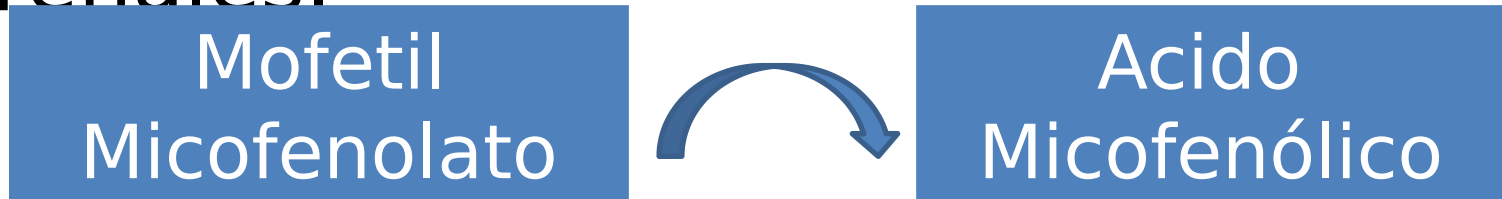
Drug Class	Specific Drug	Injection Site/ Infusion Reactions	Infection	Bone-marrow Suppression	Neurologic Effects	GI Effects	Hepatic Effects	Renal/ Genitourinary Effects	Cardio-vascular Effects	Dyslipi- demia	Mali- gnancy	Pulmonary Toxicity	Ocular Toxicity	Skin Reactions/ Rash
Corticosteroids	Prednisone Methylprednisolone		+	+	±	+		?	±	±	?		+	+
Anti-TNF agents	Adalimumab	+	+	±	+	±	±	+	+	+	?	±		+
	Etanercept	+	+	±	+	+	±		?		?	±		+
	Infliximab	±	+	±	±	±	±	?	+		?	±	±	+
Antimetabolite/ cytotoxic agents	AZA	?	+	+	?	++	++	?	?		+	+	?	±
	Cyclophosphamide	?	+	++		+	±	++	+		+	+	±	+
	Leflunomide	NA	+	+	+	+	+		++			+	?	+
	MTX	?	+	+	+	++	++	+	+		?	+	+	+
	MPA derivatives		+	+	+	+	+	++	++	++	?	+	+	+
Other agents	Chloroquine/ hydroxychloroquine		+	?	+	+	+		+				+	+
	Imatinib mesylate	NA	+	+	+	+	+	+	+			+	++	+
	Rituximab	+	+	±	+	++	±	±	+		?	±	?	+

¿Que es el Micofenolato?



Micofenolato

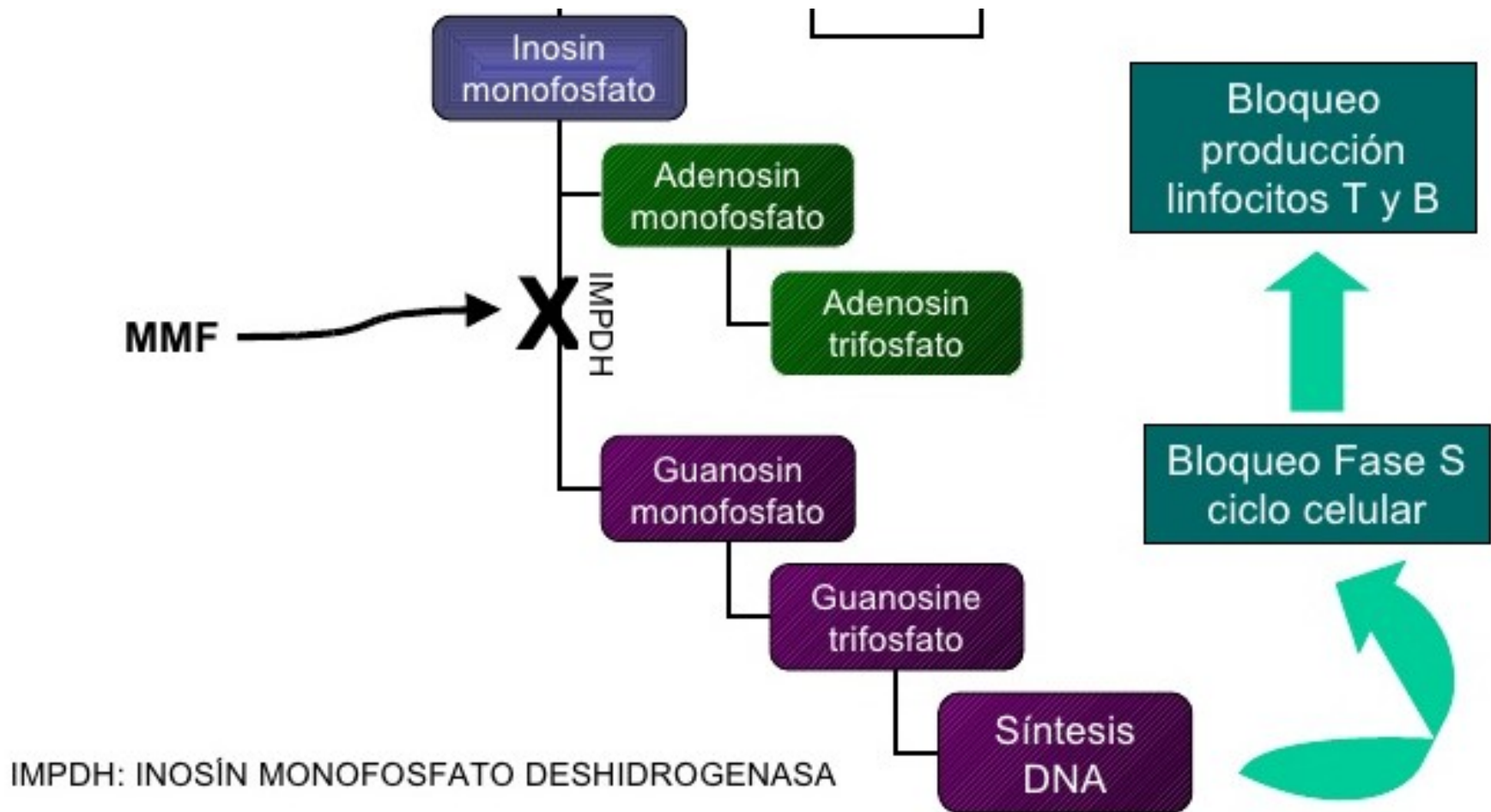
- Comienza a utilizarse en 1990
- Prevenir el rechazo agudo de trasplantes cardíacos, hepáticos y renales.



- Potente inhibidor de la proliferación de linfocitos T y B. Propiedades

antifibróticas

Mecanismo de Acción



Efectos Adversos más importantes

Gastrointestinal
es

- Nauseas, diarrea
- Distensión abdominal

Depleción de
médula ósea
Neoplasias

- Citopenias
- Linfomas

Infecciones

- Infecciones oportunistas

Chequear periódicamente...

- ✓ Conteo de Glóbulos Blancos
- ✓ Monitorear efectos adversos gastrointestinales y neurológicos
- ✓ Evitar el uso concomitante con Azatioprina

Rol del Micofenolato en las EI-ETC



Mycophenolate Mofetil Is Safe, Well Tolerated, and Preserves Lung Function in Patients With Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease*

Estudio observacional,
retrospectivo

- Evaluó la frecuencia y severidad de EA
- Comportamiento de la función pulmonar

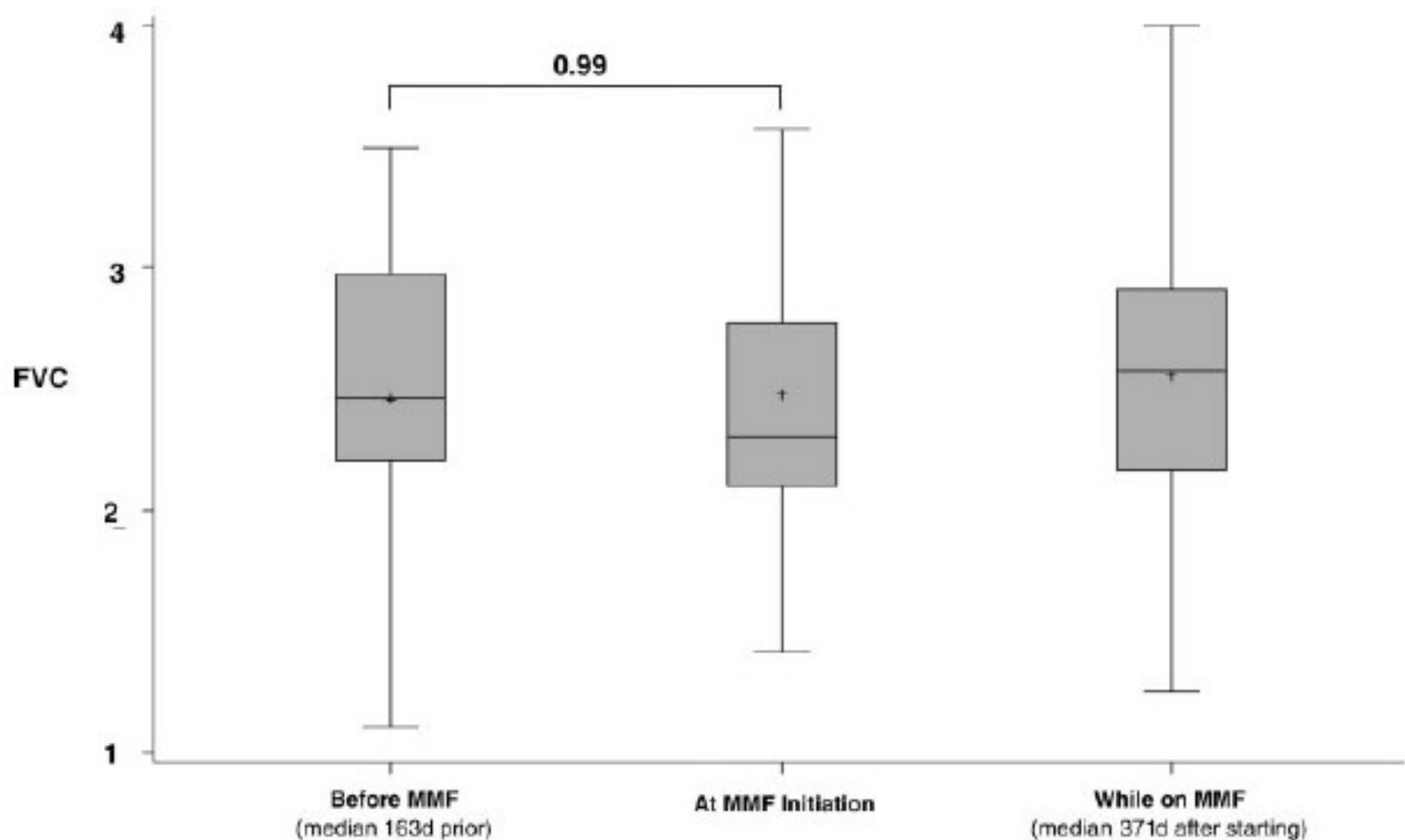
Características del estudio

- 28 Pacientes
- La mayoría con Esclerodermia, EITC y PM/DM
- NINE (por TAC o Biopsia pulmonar)
- CVF promedio 65%
- DLCO promedio 38%
- Tiempo de seguimiento: 371 dias
- Dosis: 2000 mg

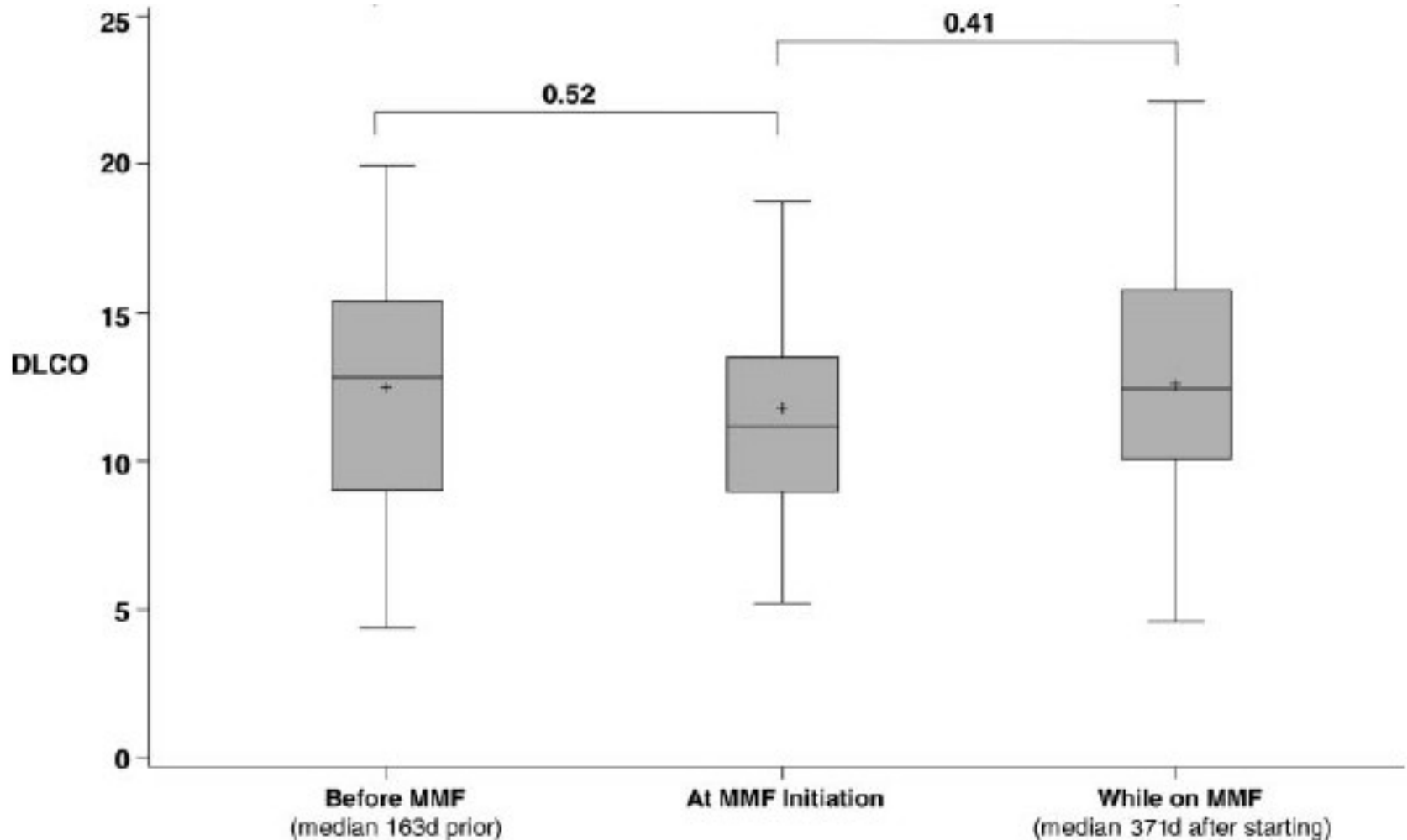
Resultados

- Menores requerimientos de prednisona
- Pocos efectos adversos (6 pacientes)
- Ningún paciente discontinuó la droga por efectos adversos.
- Solo 2 pacientes discontinuaron el tratamiento

Comportamiento de la CVF



Comportamiento de la DLCO



Mycophenolate Mofetil Improves Lung Function in Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease

Dr. Aryeh Fischer, MD, Kevin K. Brown, MD, Roland M. Du Bois, MD, Stephen K. Frankel, MD, Gregory P. Cosgrove, MD, Evans R. Fernandez-Perez, MD, Tristan J. Huie, MD, Mahalakshmi Krishnamoorthy, MD, Richard T. Meehan, MD, Amy L. Olson, MD, Joshua J. Solomon, MD, and Jeffrey J. Swigris, DO

Estudio observacional, retrospectivo

- (2008—2011)

Evalúo la seguridad, tolerabilidad y cambios en la función pulmonar

- (Antes, al inicio y luego del tto con MMF)

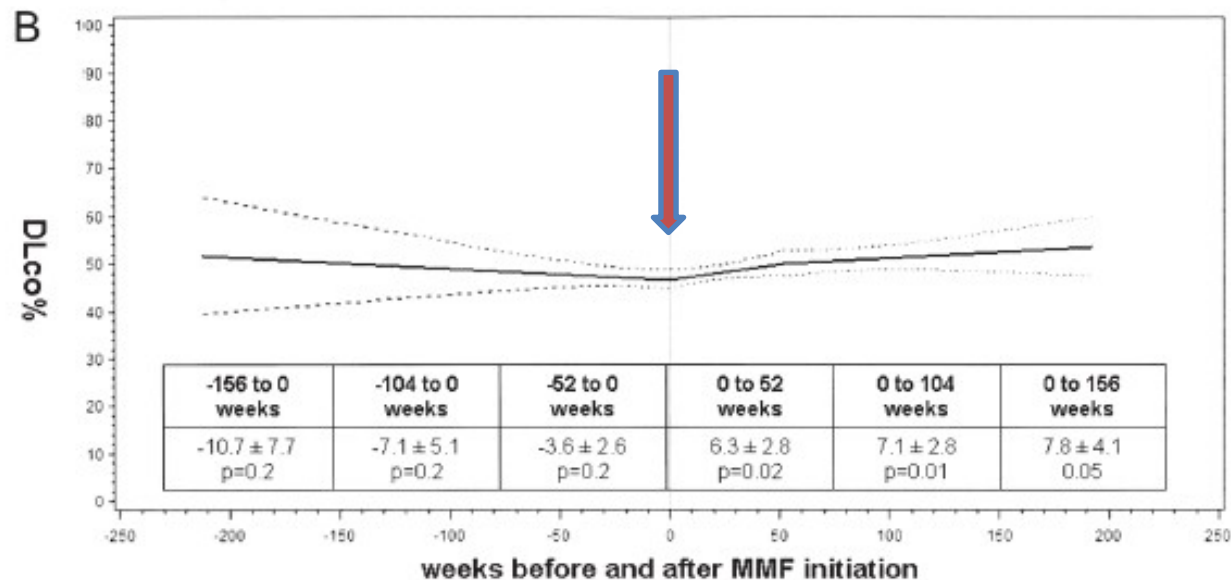
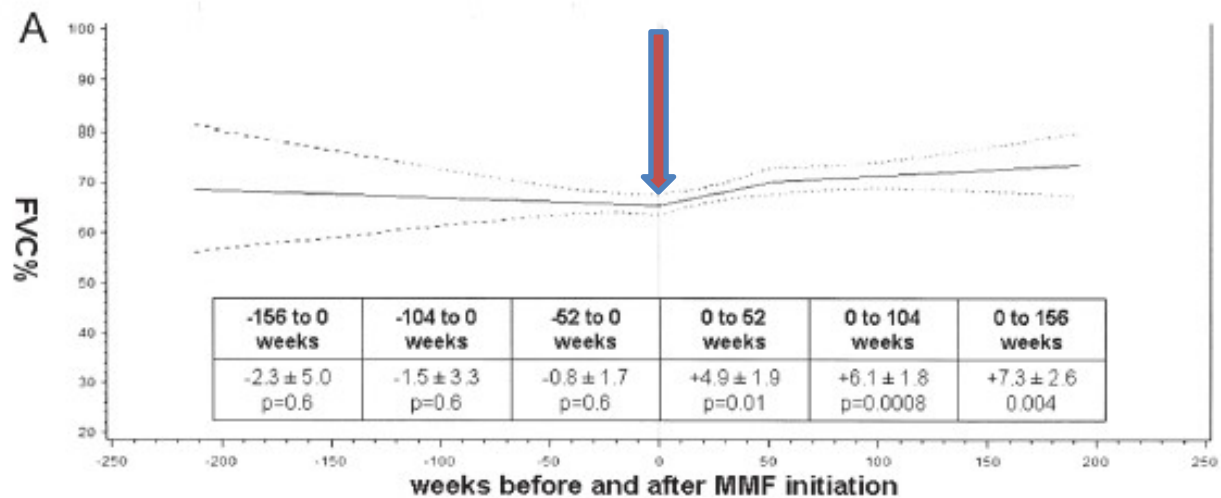
Características del Estudio

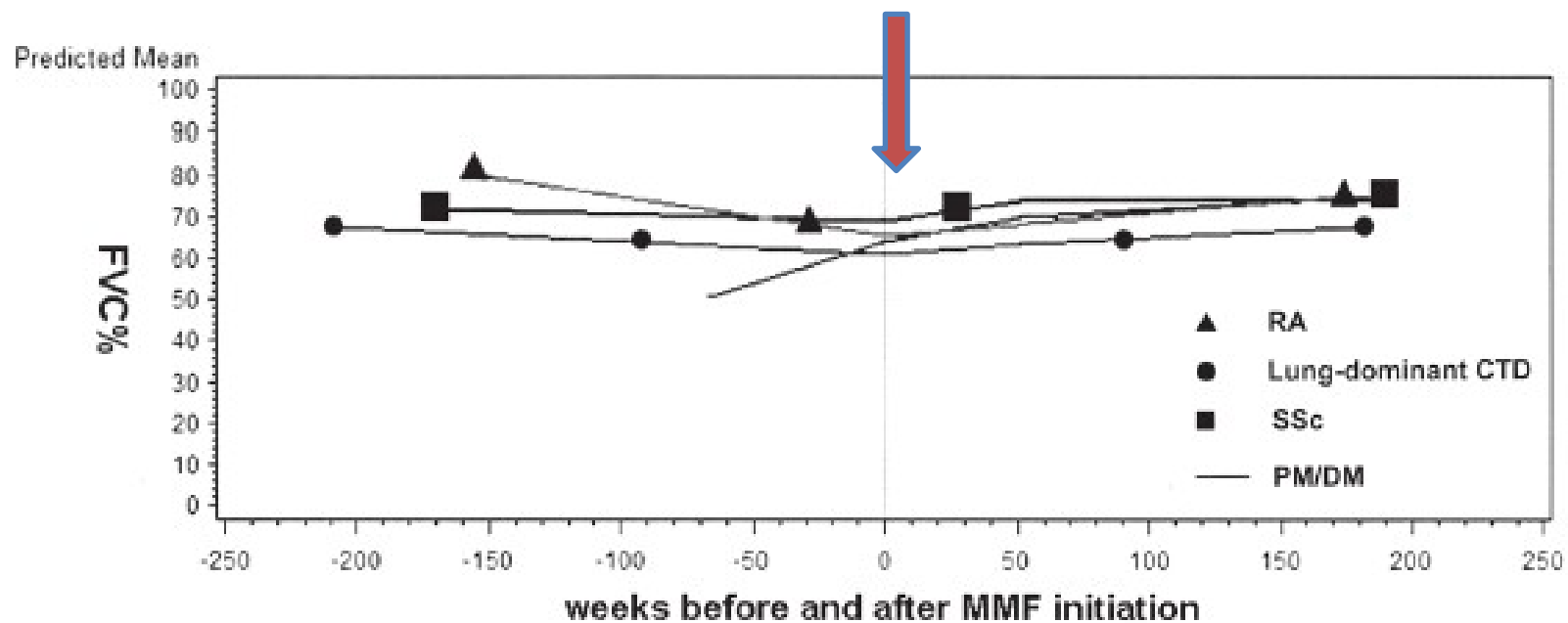
- 125 Pacientes
- La mayoría con Esclerodermia, EITC y PM/DM
- NINE (por TAC o Biopsia pulmonar)
- CVF promedio 66%
- DLCO promedio 47%
- Tiempo de seguimiento: 2.5 años

Resultados

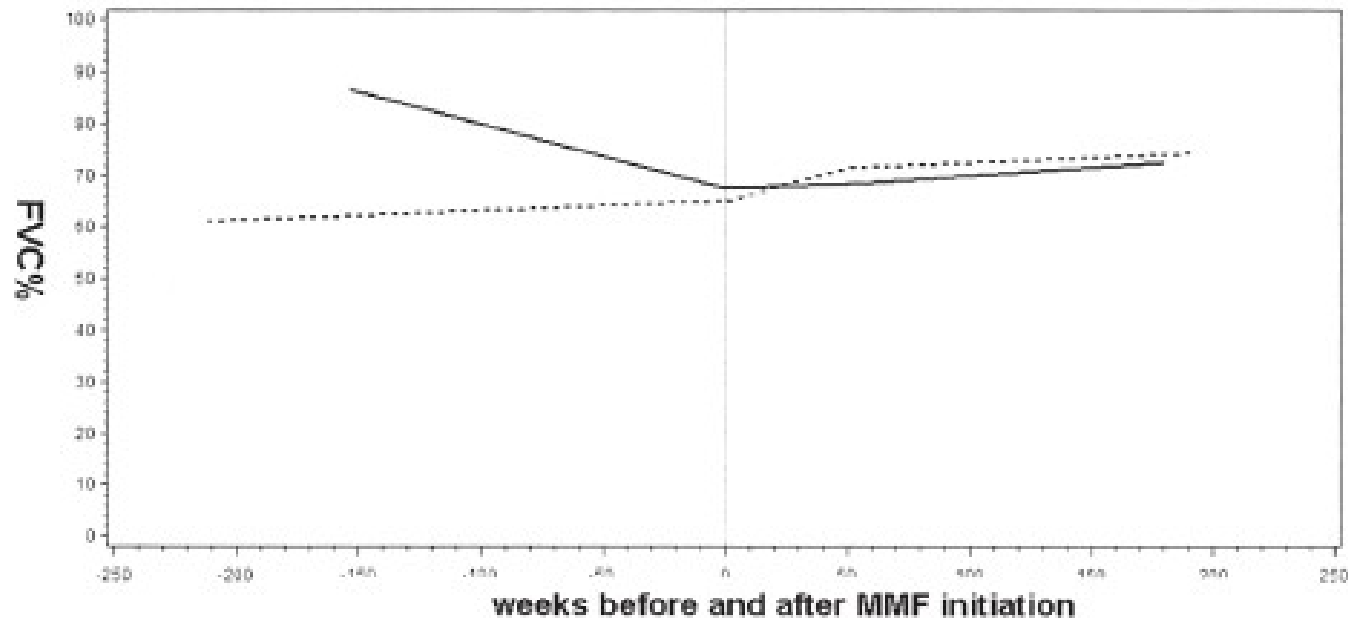
- 13 pacientes discontinuaron el tratamiento (intolerancia GE (3), progresión de E (3), elevación de transaminasas (2), citopenias (1), síntomas no específicos (4).
- Dosis aprox de MMF 3000mg
- Dosis inicial de Corticoides fue de 20 mg, luego de 9-12 meses fue de 5 mg.

Cambios en la función pulmonar





Pacientes con ETC-UIP/ ETC-no UIP



Rol del MMF en las diferentes ETC-

- Esclerodermia
- PM-DM
- LES
- AR
- Sjogren
- Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo

Drogas en El-Esclerodermia



Clinical Study

Effect and Safety of Mycophenolate Mofetil or Sodium in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: A Meta-Analysis

2006-2011

Eficacia y seguridad

5 estudios. Total: 69
pacientes

TABLE 1: Baseline characteristics of the patients included per study.

Study/year	Number of patients	Age (years)	Female	Prior cytotoxic treatment received	Diffuse SSc	Disease duration (years)
Liossis et al., 2006 [27]	6	46	4/6	1/6	4/6	3.4
Gerbino et al., 2008 [25]	13	52	5/13	9/13	9/13	5
Koutroumpas et al., 2010 [26]	10	59	8/10	NA	10/10	7.7
Zamora et al., 2008 [28]	17	51	10/17	NA	15/17	2
Simeon-Aznar, 2011 [24]	14	54	13/14	10/14	8/14	6.5
Tzouvelekis et al., 2012	10	56	4/10	6/10	10/10	1.5
Total	69	53	44/69	26/42	56/69	4.7

Study/year	Number of patients	Design	Side effects	FVC		DL _{CO}	
				Prior MMF/MS	During MMF/MS	Prior MMF/MS	During MMF/MS
Liossis et al., 2006 [27]	6	RT	0/6	65.6 (19.14)	76.2 (22.5)	64.2 (22.55)	75.4 (26.73)
Gerbino et al., 2008 [25]	13	RT	2/13	70 (15)	74.3 (14)	51 (13)	52.5 (12)
Zamora et al., 2008 [28]	17	RT	0/17	72 (7.8)	69.4 (11)	50 (7)	48.6 (9)
Koutroumpas et al., 2010 [26]	10	RT	0/10	79.5 (15.72)	87.1 (20.81)	80.67 (33.52)	86.67 (25.58)
Simeon-Aznar et al., 2011 [24]	14	PT	1/14	64 (20)	64 (22)	40 (13)	37 (13)
Tzouvelekis et al., 2012	10	RT	0/10	64.71 (8.7)	69.44 (10.6)	51.41 (13.2)	49.38 (9.2)
Total	69		3/69				

Comparison of Therapeutic Regimens for Scleroderma Interstitial Lung Disease (The Scleroderma Lung Study II) (SLSII)

Comparar MMF vs Ciclofosfamida oral en tto de la EI en esclerodermia

Objetivo primario: CVF en 24 meses de tto.

Objetivo secundario: TLC, DLCO, score fibrosis, Disnea, HRQoL y toxicidad.

Diciembre 2014



Conclusiones



Micofenolato

- Droga bien tolerada
- Perfil seguro
- Mejora o estabiliza la función pulmonar
- Permite ahorrar corticoides

- Droga de mantenimiento a largo plazo por su excelente perfil de seguridad.
- Enfermedad limitada que muestra progresión.
- Disminuir la progresión y modular la historia natural de las EI-ETC



Muchas Gracias

-

